ITEM 314 : SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

Syndrome myéloprolifératif = hémopathie maligne chronique = **hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la MO**
Touche plutôt l'adulte dans la 2nd moitié de vie, mais peut se voir chez l'adulte jeune et même chez l'enfant (thrombocytémie essentielle, LMC)
Présentation commune :
- **Splénomégalie** (sans ADP)
- NFS : ↗ **des cellules circulantes**
- Risque accru de **thrombose artérielle et veineuse**, de **crise de goutte** (par augmentation de la production de cellules → ↗ de production d'ADN → dégradation ADN → hyperuricémie) et de **lithiase urinaire**
- Risque de transformation en **leucémie aiguë** ou **myélofibrose secondaire** à long terme

4 principales maladies classées selon l'atteinte préférentielle d'une lignée :
- Leucémie myéloïde chronique : atteinte préférentielle de la lignée granuleuse neutrophile aboutissant à une hyperleucocytose à polynucléaires avec myélémie (= passage dans le sang de précurseurs immatures)
- Maladie de Vaquez : atteinte préférentielle de la lignée rouge ou érythroblastique aboutissant à une augmentation de production des GR et donc de la concentration d'Hb et du taux d'Ht réalisant une polyglobulie
- Thrombocytémie essentielle : atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire aboutissant à une hyperplaquettose
- Myélofibrose primitive (ex. splénomégalie myéloïde) caractérisée par une fibrose médullaire associée à l'hyperproduction médullaire

Physiopathologie	= Maladie acquise et clonale touchant une cellule souche hématopoïétique : anomalie génétique responsable d'une activation anormale de la signalisation intracellulaire et d'une dérégulation de la prolifération des cellules médullaires - **Cellules sanguines produites en excès**, **morphologiquement normales** (sans blocage de maturation) - Anomalie oncogénique impliquant généralement une protéine tyrosine-kinase : **BCR-ALB** (LMC), **JAK2**	
	Anomalie génétique	- **LMC** : **transcrit BCR-ABL** dans 100% des cas - **Maladie de Vaquez** : **mutation JAK2** dans 95% des cas - **Thrombocytémie primitive** : **JAK2** dans 50% des cas, **CALR** dans 25% des cas, **MPL** dans 5% des cas - **Myélofibrose** : mutation **JAK2** dans 50% des cas, **CALR** dans 35% des cas, **MPL** dans 10% des cas
Evolution	- Risque initial (↗ viscosité sanguine) : **thrombose veineuse** et **artérielle** - Risque à moyen/long terme : évolution vers une **leucémie aiguë**, généralement **myéloblastique**, de mauvais pronostic - Polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle peuvent évoluer vers une myélofibrose (dite secondaire) - **Myélofibrose primitive** : forme clinique la plus grave, mais la plus rare → Compatible avec une survie prolongée : maladie d'évolution lente, progrès thérapeutiques majeurs (LMC)	

MYELOFIBROSE PRIMITIVE

Myélofibrose primitive = splénomégalie myéloïde = fibrose primitive d'étiologie inconnue de la moelle osseuse, avec **métaplasie myéloïde splénique** et **hépatique** réactionnelle (retrouve leur fonction hématopoïétique fœtale) : rare
- Age moyen de survenue = 60 ans

Diagnostic	C		- **AEG** - **Fièvre prolongée** - **Douleurs osseuses** - **Splénomégalie majeure** ± **hépatomégalie** dans 50% des cas, sans ADP associée - **Cytopénie** : anémie, hémorragie, infection
	PC	**NFS**	- **Anémie** normochrome normocytaire arégénérative (ou rarement **polyglobulie**), avec **érythromyélémie** évocatrice - **Hyperleucocytose** avec **myélémie** initialement, puis **neutropénie** à un stade avancé - Plaquettes : **thrombopénie, thrombocytose** ou **normale** - Frottis sanguin : **anisocytose, poïkilocytose**, **dacryocytes** caractéristiques (hématies en forme de larme), **érythroblastose circulante, myélémie**
		Examen de la moelle	- **Myélogramme** : généralement impossible (os dur, ponction difficile, aspiration impossible) - **Biopsie ostéomédullaire : indispensable au diagnostic**
		Caryotype et biologie moléculaire	= Généralement réalisé sur prélèvement sanguin (en raison de la myélofibrose) - **Elimine une LMC** : absence de t(9:22), absence de protéine de fusion BCR-ABL - **Eliminer un autre syndrome myéloprolifératif** : recherche de mutation JAK2, CALR ou MPL
	DD		- **Myélofibrose secondaire** : . Evolution d'un autre **syndrome myéloprolifératif** ou **myélodysplasique** . **Leucémie aiguë** (notamment LAM7) . **Hémopathie lymphoïde** . **Métastase médullaire d'une tumeur solide** - Splénomégalie avec hyperleucocytose et/ou myélémie : autre **syndrome myéloprolifératif**, notamment **LMC**

TTT	- **Soutien transfusionnel** en cas d'anémie sévère - TTT (variable selon les centres) : **corticothérapie**, **chimiothérapie, androgènes, EPO**… - Thérapie ciblé par **inhibiteur de JAK2** = **ruxolitinib** (Jakavi®) : si résistance à la chimiothérapie - **Splénectomie** ou **irradiation splénique** : proposée en cas de gêne fonctionnelle ou d'hypersplénisme majeur - **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : proposé chez les patients jeunes < 50 ans en bon état général ➞ Evolution variable sous traitement symptomatique : médiane de survie = **2 à 10 ans**

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

LMC = syndrome myéloprolifératif caractérisé par une anomalie oncogénétique toujours présente = **translocation (9:22)** et/ou son équivalent moléculaire = **gène de fusion BCR-ABL** : hyperproduction de la lignée neutrophile ➞ hyperleucocytose à PNN, myélémie équilibrée, souvent associée à une basophilie, une hyperplaquettose modérée et une splénomégalie inconstante.
- Maladie rare mais exemplaire des étapes successives des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie
- Survenue à tout âge, plus souvent chez l'adulte de **55 ans**, légère prédominance masculine, très rare chez l'enfant
- Secondaire dans 5% des cas : **exposition chronique au benzène** ou aux **radiations ionisantes (traitement d'un cancer)**

Physio		- Anomalie génétique spécifique, acquise : **translocation équilibrée** et **réciproque** des chromosomes 9 et 22 (t(9:22)), avec chromosome 22 raccourcit = **chromosome *Philadelphia*** - Formation d'un **gène** et d'un **transcrit de fusion** entre les gènes **BCR** (du chromosome 22) et **ABL** (« Abelson », du chromosome 9 : protéine tyrosine kinase cytoplasmique) : activation constitutive de la kinase, à l'origine de la prolifération excessive des cellules de la lignée granuleuse, avec perte de l'apoptose et de l'adhérence cellulaire
Diagnostic	C	**- Découverte fortuite** à la NFS le plus souvent (40%) - **Splénomégalie** : modérée à volumineuse, le plus souvent isolée, sans ADP - Bilan d'une **hyperuricémie** **- Asthénie, AEG** plus rarement - Complication thrombotique (rare, même en cas d'hyperleucocytose majeure) : **priapisme, occlusion artérielle ou veineuse rétinienne**
	NFS	- **Hyperleucocytose** constituée de **PNN**, **basophiles et éosinophiles** : souvent considérable **> 50 ou 100 G/L** ➞ La basophilie est un signe important, devant évoquer une LMC, même pour une hyperleucocytose modérée - **Thrombocytose** : fréquente, généralement modérée - **Anémie normochrome normocytaire** : très légère, possible mais inconstante ➞ jamais de **polyglobulie** - **Myélémie abondante** et **équilibrée** : cellules matures = **métamyélocytes** et **myélocytes** en proportions plus importantes que les cellules immatures (rares **promyélocytes**) ➞ Faible pourcentage de **blastes circulants** possible, sans hiatus leucémique : le pourcentage de blastes circulants est un des paramètres entrant dans le calcul des scores pronostiques (score de Sokal +++) - Pas de syndrome inflammatoire
	PC	= Recherche d'un transcrit de fusion BCR-ABL ou d'une translocation (9:22) - **PCR** ou **cytogénétique moléculaire** sur prélèvement sanguin : la détection du **transcrit BCR-ABL** associée à un **hémogramme évocateur** affirme le diagnostic de LMC - **Myélogramme** obligatoire : . **Absence d'excès de blaste** (phase chronique) . **Examen cytogénétique** complet : recherche d'anomalie complexe ou additionnelle - Bilan métabolique : **uricémie, fonction hépatique, fonction rénale, LDH**
	Formes cliniques	= Rarement : - **Thrombocytose prédominante**, voire **isolée** - **Hyperleucocytose à PNN sans myélémie** ➞ La recherche de BCR-ABL permet le diagnostic si elle est positive = test demandé si thrombocytose primitive primitive sans anomalies génétiques associées (JAK négative, CLAR négative, MPL négative)
	DD	- Hyperleucocytose modérée ± myélémie : **cause inflammatoire, infectieuse, iatrogène, régénération médullaire** - Thrombocytose prédominante : **thrombocytose réactionnelle** ou **thrombocytémie essentielle** - Hyperleucocytose avec myélémie déséquilibrée (excès de blastes par rapport aux cellules matures) ± associée à d'autres éléments érythroblastiques circulants (érythromyélémie) : **myélofibrose primitive, syndrome atypique**
Evolution naturelle	Phase chronique	= Dure 5 ans en moyenne : dans la majorité des cas au diagnostic
	Phase d'accélération	= **Blastes > 10%** : dure 12 à 18 mois - **Amaigrissement**, **fièvre prolongée**, **douleurs osseuses**, **sueurs nocturnes**, ↗ **splénomégalie** - NFS : **basophilie**, **blastes sanguins**, **thrombopénie** < 100 G/L
	Phase de transformation aiguë ou phase blastique	= **Blastes > 20%** : . **Leucémie aiguë myéloblastique** (2/3 des cas) . **Leucémie aiguë lymphoblastique B** (1/3 des cas) Seul SMP pouvant donner une LAL

<table>
<tr><td rowspan="3">TTT</td><td rowspan="2">Inhibiteurs de tyrosine-kinase</td><td colspan="2">- Imatinibest (Glivec®) : largement utilisé en 1ère intention, 400 mg/j par voie orale
- ITK de 2nd génération = dasatinib, nilotinib, bosutinib : plus puissants, plus spécifiques, ils sont utilisés en cas d'échec de l'imatinib ou d'intolérance. Ils commencent à être utilisés en 1ère intention mais présentent parfois des effets secondaires graves.
- ITK de 3e génération = ponatinib : réservé aux patients résistants aux traitements précédents.
→ Arrêt possible en cas de très bonne réponse après plusieurs années, sans rechute de la maladie : il est trop tôt pour savoir si ces patients sont guéris de leur LMC mais c'est un objectif crédible.</td></tr>
<tr><td>EI</td><td>- Communs : troubles digestifs, toxicité médullaire, éruption cutanée
- Imatinib : œdème périorbitaire, OMI, arthralgie, myalgie, crampes
- Dasatinib : HTAP
- Nilotinib : AVC ischémique, atteinte pancréatique
- Risque d'échappement thérapeutique par mutation acquise : changement d'ITK</td></tr>
<tr><td>Surveillance régulière</td><td colspan="2">- Disparition de la splénomégalie
- NFS : disparition de l'hyperleucocytose et des autres anomalies jusqu'à normalisation complète (réponse hématologique complète)
- Caryotype sur myélogramme : tous les 6 mois, répété jusqu'à t(9:22) indétectable (réponse cytogénétique complète)
- Décroissance du taux de transcrit BCR-ABL : tous les 3 mois, tous 6 mois puis à vie même si le taux devient indétectable (réponse moléculaire)</td></tr>
<tr><td>Allogreffe</td><td colspan="2">= N'est presque plus utilisée : transformation aiguë, résistance à la thérapie ciblée ou chez l'enfant</td></tr>
</table>

MALADIE DE VAQUEZ

Maladie de Vaquez = **polyglobulie primitive** = syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythroblastique, avec hyperplasie myéloïde globale et progéniteurs hématopoïétiques autonomes vis-à-vis de l'EPO
- Survenue généralement > 50 ans, légère prédominance masculine
- Associé dans 95% des cas à une **mutation de la protéine tyrosine-kinase JAK2** (mutation JAK2 **V617F**) : entraîne une activité constitutive anormale du récepteur à l'EPO (± du récepteur à la TPO)

Diagnostic

C

- **Découverte fortuite** sur une NFS
- **Erythrose cutanéo-muqueuse** : d'apparition progressive, plus visible au niveau du visage et des mains
- **Hyperviscosité sanguine** :
  . **Céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies**
  . **Thrombose veineuse** ou **artérielle**

Signes cliniques spécifiques orientant une polyglobulie primitive :
- **Prurit aquagénique**
- **Splénomégalie** (sans ADP)

NFS

- ↗ proportionnelle de l'Hb et de l'hématocrite :
  . **Hb > 16,5** g/dL et **hématocrite > 49%** chez l'homme
  . **Hb > 16** g/dL et **hématocrite > 48%** chez la femme
- Associé dans 2/3 des cas :
  . **Thrombocytose** : modérée, généralement < 600 G/L, parfois élevée
  . **Hyperleucocytose modérée** à **PNN**
- **Vitesse de sédimentation** faussement nulle, ou très basse

Critères

= Diagnostic si 3 critères majeurs ou 2 premiers critères majeurs + 1 critère mineur

Critères majeurs	- **Hb > 16,5 g/dl** (homme) ou **> 16 g/dl** (femme) ou ↗ **masse sanguin** = critère obligatoire - **Biopsie médullaire** : hypercellularité touchant les 3 lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe - **Présence de la mutation** V617F de JAK2 ou d'une mutation de l'exon 12 de JAK2
Critères mineurs	- **EPO sanguine basse**

Démarche diagnostique

→ La démarche repose sur la présence ou non de la mutation du gène JAK2 (95% des cas)
- **Recherche de mutation JAK2** par **biologie moléculaire** sur **sang périphérique**
- BOM non indispensable si Hb > 18,5g/dL chez l'homme et Hb > 16,5g/dL chez la femme et si autres critères présents

Mutation JAK2 présente

→ Recherche d'un critère mineur pour confirmer le diagnostic : du plus simple au plus invasif
- **Dosage de l'EPO sérique** (réalisé avant toute saignée)
- **Biopsie ostéomédullaire** en dernière intention : hyperplasie des 3 lignées myéloïdes ± myélofibrose

Mutation JAK2 absente

→ Retenir le diagnostic de maladie de Vaquez en dernière intention

Affirmer la polyglobulie vraie	- **Détermination isotopique du volume globulaire** (par technique de dilution isotopique d'hématies autologues marquées au chrome 51 ou au technétium 99) : polyglobulie vraie si **volume globulaire > 125%** du volume théorique → Non nécessaire si hématocrite **> 60%** chez l'homme ou **> 56%** chez la femme ou **Hb > 18,5g/dL** chez l'homme et **Hb > 16,5g/dL** chez la femme
Recherche de polyglobulie 2ndr	- **Dosage de l'EPO sérique :** augmenté ou non adapté (normal) - **Echographie abdominale et pelvienne** à la recherche d'une tumeur - **GDS** (ou **saturation artérielle** au minimum avec GDS si saturation < 95%)
Recherche de critères en faveur d'une maladie de Vaquez JAK2-négative	- Absence de signes en faveur d'une polyglobulie secondaire - Prurit à l'eau - Splénomégalie - Hyperleucotysoe - Thrombocytose - Culture des progéniteurs hématopoïétiques : poussée spontanée (obtention de colonies érythroblastiques sans adjonction d'EPO) - Caryotype - Recherche d'autres mutations rarissimes

DD

Fausse polyglobulie

- **Hémoconcentration** (↗ Hb, Ht et GR) : **grande déshydratation, brûlé, diurétiques, réanimation**
- **Etat de pléthore = syndrome de Gaisböck** : homme jeune, sédentaire, en surcharge pondérale, FdRCV, augmentation de la pression diastolique : diminution du volume plasmatique : fausse polyglobulie.
- **Syndrome thalassémique hétérozygote** : ↗ isolée des GR, avec microcytose et Ht et Hb normales

<table>
<tr><td rowspan="4">DD</td><td rowspan="3">Vraie polyglobulie</td><td rowspan="2">Polyglobulie secondaire
(↑VGM, JAK2 (-), EPO normale ou ↑, pas poussée spontanée, disparition polyglobulie après traitement étiologique)</td><td>Hypoxie chronique (sécrétion EPO réactionnelle)</td><td>- Insuffisance respiratoire chronique, SAOS
- Polyglobulie d’altitude
- Shunt artério-veineux, cardiopathies cyanogènes
- Tabagisme important</td></tr>
<tr><td>Sécrétion d’EPO para-néoplasique</td><td>- Tumeur rénale principalement maligne
- Tumeur hépatique maligne ou parfois bénigne
- Fibrome utérin ou autre tumeur utérine ou ovarienne
- Hémangioblastome du cervelet (HTIC + sd cérébelleux)</td></tr>
<tr><td>Polyglobulie constitutionnelle</td><td colspan="2">= Polyglobulie congénitale, parfois héréditaire : mutations du récepteur de l’EPO ou de gènes impliqués dans la réponse à l’hypoxie, Hb hyperaffine pour l’O_2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome myéloprolifératif</td><td colspan="2">- Mutation V617F de JAK2 retrouvée dans 50% des cas de thrombocytémie essentielle ou de myélofibrose primitive : sans polyglobulie associée</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Complications</td><td colspan="4">- Survie diminuée par rapport à la population générale : 75% de survie à 15 ans
- Morbi-mortalité secondaires aux complications thrombo-hémorragiques et aux évolutions phénotypiques</td></tr>
<tr><td>Thrombose veineuse et artérielle</td><td colspan="3">= AVC, TVP, EP ou de localisation inhabituelle (syndrome de Budd-Chiari, thrombose porte ou splanchnique…)
- Principales complications à redouter : 1ère cause de morbidité et mortalité
- Liées à l’hyperviscosité engendrée par la polyglobulie, l’hypervolémie, l’hyperplaquettose et des anomalies intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif
➜ En cas de thrombose porte ou de Budd-Chiari : l’hypersplénisme peut masquer la polyglobulie</td></tr>
<tr><td>Hémorragie</td><td colspan="3">= Risque hémorragique surtout en cas de thrombocytose importante, favorisé par antiagrégants plaquettaires
- Hémorragies digestives à bas bruits : possible carence martiale, masquant la polyglobulie</td></tr>
<tr><td>Complication à long terme</td><td colspan="3">= Généralement après 10 à 20 ans d’évolution, touche une minorité des patients
- Myélofibrose secondaire
- Acutisation en leucémie aiguë myéloblastique</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td colspan="4">= Le but principal est la prévention des accidents thromboemboliques : maintien de l’hématocrite < 45%
- Prise en charge des FdRCV : obésité, tabac, HTA, sédentarité
➜ Urgences médicales : hématocrite > 60% au diagnostic ou signes cliniques d’hyperviscosité</td></tr>
<tr><td colspan="2">Saignées</td><td colspan="2">= Ponction veineuse de 300 à 400 mL de sang, répétée 2 à 3 fois/semaine en traitement d’attaque, jusqu’à obtention d’un hématocrite < 45%, puis tous les 1 à 3 mois selon l’hématocrite
- Traitement d’urgence en cas de maladie symptomatique : aucune contre-indication
- Peut également être un traitement de fond
- Induit une carence martiale à respecter (freine l’érythropoïèse)
- Favorise l’hyperplaquettose : arrêter les saignées si plaquettes > 800 G/L</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aspirine</td><td colspan="2">- A dose antiagrégant plaquettaire (100 mg/jour) : systématique (sauf contre indication absolue)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Anticoagulant</td><td colspan="2">- Indiqué en prévention secondaire en cas de thrombose veineuse</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Myélo-suppresseur</td><td colspan="3">= Indication : - Sujet âgé > 60 ans
- Antécédent de thrombose
- Non tolérance des saignées au long cours
- Développement d’une thrombocytose importante</td></tr>
<tr><td>Hydroxy-urée
Hydroxy-carbamide</td><td colspan="2">= 500 mg x 2 à 4/jour en ttt d’attaque, puis adapté à la NFS (1/mois)
- EI : - Risque leucémogène
- Macrocytose
- Sécheresse cutanée, ulcère de jambe, tumeur cutanée</td></tr>
<tr><td>Alternative</td><td colspan="2">- Pipobroman (Vercyte®) = alkylant / comprimé de e25mg / même type de traitement et de surveillance que hydroxy-urée / risque leucémogène plus important, 2e intention et chez les patients âgée
- Phosphore 32 : très efficace, hautement leucémogène, n’est plus utilisé
- Interféron α : pas AMM / chez le sujet jeune ou la femme enceinte</td></tr>
<tr><td colspan="2">Roxulitinib</td><td colspan="2">= Inhibiteur de tyrosine-kinase a effet anti-JAK 1 et 2 : par voie orale
- Initialement utilisé en cas d’évolution en myélofibrose secondaire, ce médicament a récemment obtenu l’AMM en ttt de 2e ligne dans le traitement de la maladie de Vaquez</td></tr>
</table>

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Thrombocytémie primitive = syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire : le moins grave des syndromes myéloprolifératifs, avec une espérance de vie proche de la normale si bien prise en charge
- Lié à une mutation :
. Du gène **JAK2** dans 50% des cas
. Du gène **CALR** (calréticuline) dans 25% des cas)
. Du gène **MPL** (récepteur TPO) dans 5% des cas
- Sans anomalie cytogénétique : caryotype médullaire le souvent normal

Diagnostic

C	- **Découverte fortuite** sur une NFS - **Erythromélalgie** (très évocatrice) : douleurs des extrémités très intenses, à type de brûlure, associée à une rougeur de peau, disparaissant immédiatement après la prise d'aspirine - **Thromboses artérielles** (cérébrale, coronaire, des membres) ou **veineuse** - Rarement **syndrome hémorragique** - **Splénomégalie** discrète
NFS	- **Thrombocytose > 450 G/**L : le plus souvent isolée, parfois très importante (jusqu'à 2000-3000 G/L) - Discrète **hyperleucocytose à PNN** parfois associée sans myélémie - Hb et Ht normaux
Démarche diagnostique	- **Nature chronique de la thrombocytose** : répétition de la NFS ou examen antérieur - Eliminer un diagnostic différentiel : **syndrome inflammatoire, carence martiale** - **Recherche de mutation JAK2 (50-60%)**, **CALR (25%)** ou **MPL (rare)** sur prélèvement sanguin

Critères diagnostiques : 4 critères majeurs ou 3 premiers critères majeurs + le critère mineur

Critères majeurs	Critère mineur
- Plaquettes > 450 G/L - Biopsie médullaire : prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire sans augmentation des lignées granuleuse et érythroblastique. Très rarement augmentation minime de la réticulinique - Absence de critères diagnostiques de LMC BCR-ABL1+ ; PV, MFP, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde - Mutation des gènes JAK2, CALR ou MPL	- Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle

Diagnostic différentiel

Thrombocytose secondaire ou réactionnelle	**Thrombocytose aiguë passagère** : **régénération médullaire, sortie d'aplasie** **Thrombocytose secondaire chronique** : dépasse rarement **800 G/L** - **Carence martiale** : circonstances favorisantes, anémie microcytaire ou microcytose isolée - **Inflammation** : maladie inflammatoire, contexte infectieux ou néoplasique, ↗ VS/CRP - **Splénectomie** : thrombocytose chronique modérée avec corps de Jolly au frottis sanguin
Autres syndromes myéloprolifératifs	- **LMC** : très rarement révélée par une thrombocytose franche au 1er plan, avec hyperleucocytose et myélémie modérée → recherche du **transcrit BCR-ABL** - **Maladie de Vaquez** : possible thrombocytose prédominante, notamment en cas d'hémorragie induisant une carence martiale masquant la polyglobulie, ou de forme particulière de thrombose (thrombose splanchnique, syndrome de Budd-Chiari) - **Myélofibrose primitive** (splénomégalie myéloïde) : possible présentation par une thrombocytose avec mutation JAK2 ou CALR, associé à une **érythromyélémie** et une **splénomégalie franche**, et une **fibrose médullaire** à la BOM
Syndrome myélodysplasique	**- Parfois accompagné de thrombocytose** : diagnostic à l'analyse cytologique sanguine et médullaire, et au caryotype médullaire

Complication

Thromboses veineuses et artérielles	= Risque principal, à redouter tout au long de l'évolution - Lié à l'hyperplaquettose, mais risque possible avec une thrombocytose modérée (par anomalies qualitatives intrinsèques liées au syndrome myéloprolifératif)
Hémorragies	- **Risque hémorragique** lié à la **thrombopathie** (défaut de fonction plaquettaire) - Risque plus important en cas de **thrombocytose extrême > 1500 G/L** → arrêt de l'aspirine
Complications à long terme	= Risque inférieur aux autres SMP : minorité de patient, après 20 ans d'évolution - Acutisation **leucémie aiguë myéloblastique** - **Myélofibrose secondaire**

TTT

- Surveillance au long cours
- **Prise en charge des FdRCV** : tabac, diabète, HTA, dyslipidémie…

Aspirine	**- A dose antiagrégant** (75-100 mg/j), sans bénéfice formellement démontré, pas d'aspirine si plaquettes > 1500 G/L car risque hémorragique important (par Willebrand acquis)
Anticoagulant	- En prévention secondaire en cas de thrombose

TTT	**Myélo-suppresseur**	➝ Indication : âge > 60 ans, antécédent de thrombose ou hémorragie ou plaquettes **> 1500 G/L** - **Hydroxy-urée** ou **hydroxy-carbamide** (Hydrea®) : le plus utilisé - **Anagrélide** (Xagrid®) = action spécifique sur la lignée mégacaryocytaire, utilisé en 2nd intention (intolérance ou résistance à l'hydroxyurée) ou chez le patient jeune : **non leucémogène**, sous surveillance **cardiologique** (risque d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme) - **Interféron α :** hors AMM / femme enceinte, sujet jeune **- Ruxolitinib** (inhibiteur de tyrosine-kinase anti-JAK2) : dans les myélofibroses secondaires